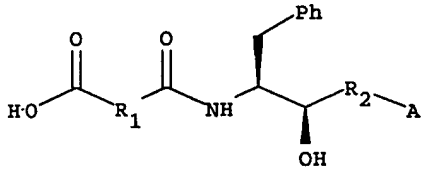
96-502683/50 B05 NIHA 95.03.24
JAPAN ENERGY CORP *JP 08259532-A
95.03.24 95JP-090011 *(96.10.08)* C07D 207/16, A61K 31/40, 31/425, C07D 211/60, 277/06, 223/06, A61K 31/445, 31/55

New N-substd. di:peptide mono:amide cpds. - useful as HIV protease inhibitors having high water solubility and bio-availability

C96-157354

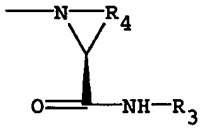
B(7-D3, 7-D5, 7-D6, 14-A2B1, 14-D7C) .5

N-(3-hydroxy-1-phenyl-2-propyl)-dicarboxylic acid monoamide derivs. of formula (I) and their salts are new.



(I)

R_1 = opt. branched 2-9C divalent hydrocarbon; if R_1 is vinylene, the configuration must be trans;
R_2 = CH_2 or CO;
A = 2-carbamoyl-N-heterocyclyl gp. of formula (a);

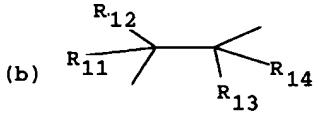


(a)

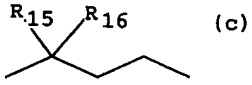
R_3 = opt. branched 1-6C hydrocarbon;
R_4 = opt. substd. divalent hydrocarbon completing a 5-7 membered ring, opt. condensed with another 5-7 membered ring; 1 or more carbons of R_4 are opt. replaced by heteroatoms.

MORE SPECIFICALLY

R_1 = branched 3-9C divalent hydrocarbon, esp. of formula (b) or (c);



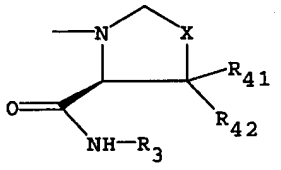
(b)



(c)

JP 08259532-A+

R_{11}-R_{14} = H or hydrocarbon (but not all H), or two more of them may form a ring; pref. at least 2 are H and the others are Me;
R_{15}, R_{16} = H or hydrocarbon, or together form a ring; esp. both = Me;
R_2 = CO;
A = gp. of formula (a');



(a')

X = CH_2 or S;
R_{41}, R_{42} = H or opt. branched 1-6C hydrocarbon, or together form a ring; esp.
R_3 = tert-butyl, and
R_{41}, R_{42} = H or methyl.

USE

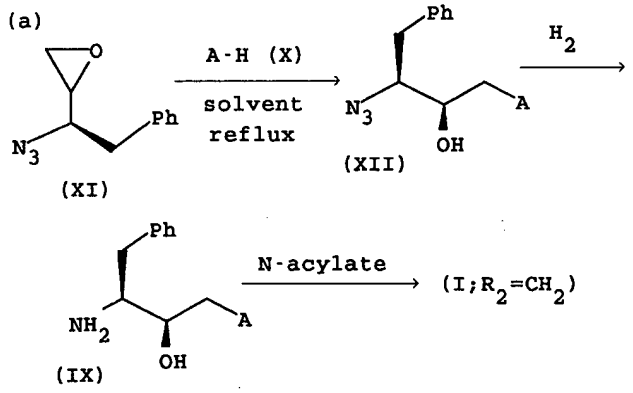
(I) are HIV protease inhibitors (claimed).

ADVANTAGE

(I) have excellent solubility in water and in vivo stability. (I) are easily absorbed in the digestive tract to give high bioavailability.

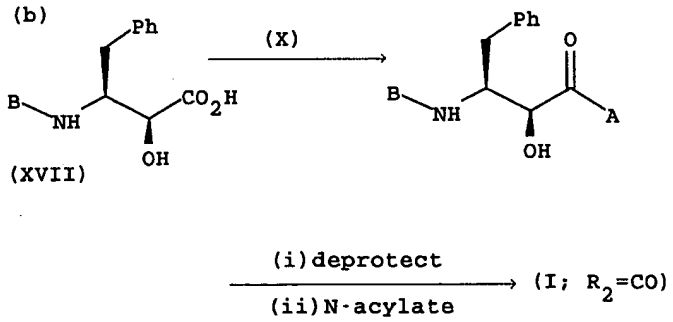
PREPARATION

(I) is prepd. e.g. as follows:



JP 08259532-A+/1

96-502683/50



EXAMPLE

A soln. of 2,2-dimethyl succinic acid (104mg) in dichloromethane diethyl ether (1:1, 20ml) was treated with DCC (147mg) and stirred at room temp. for 2 hr. to give 2,2-dimethyl succinic anhydride.

A suspension of (R)-3-[(2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butanoyl]-1,3-thiazolidine-4-N'-t-butylcarboxamide (235mg) in DMF (4.0 ml) was treated with the anhydride and triethylamine (90 µl.). The mixt. was stirred at room temp. for 14 hrs., and conc. The residue was dissolved in ethyl acetate and purified to give (R)-3-[(2S,3S)-3-(3,3-dimethyl succinyl) amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl]-1,3-thiazolidine-4-N'-t-butylcarboxamide (228mg). (KKG)
(20pp002DwgNo.0/1)

JP 08259532-A/2

(C) 2004 Copyright Derwent Information Ltd.

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) **公開特許公報（A）**　(11)特許出願公開番号

特開平8－259532

(43)公開日　平成８年(1996)10月８日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	庁内整理番号	ＦＩ		技術表示箇所
Ｃ０７Ｄ 207/16			Ｃ０７Ｄ 207/16		
Ａ６１Ｋ 31/40	ＡＤＹ		Ａ６１Ｋ 31/40	ＡＤＹ	
31/425			31/425		
31/445	ＡＥＤ		31/445	ＡＥＤ	
31/55			31/55		

審査請求　未請求　請求項の数８　ＦＤ　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7－90011

(22)出願日　平成７年(1995)３月24日

(71)出願人　000231109
株式会社ジャパンエナジー
東京都港区虎ノ門二丁目10番１号

(72)発明者　木曽　良明
大阪府茨木市稲葉町15－26

(72)発明者　加藤　良平
埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号　株式会社ジャパンエナジー内

(72)発明者　三本　勤
埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号　株式会社ジャパンエナジー内

(74)代理人　弁理士　並川　啓志

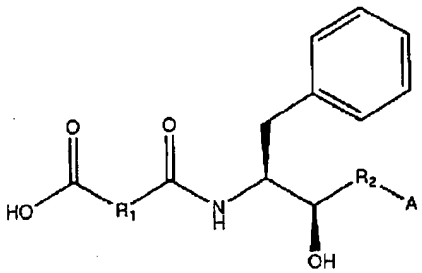
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩

(57)【要約】

【構成】　下記一般式（１）

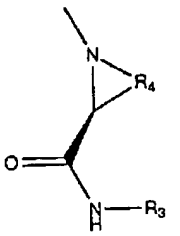
【化１】



（１）

［式中、R_1は、炭素数２～９の２価の炭化水素基を示し、なお、該基R_1が炭素数２の２価の炭化水素基であるとき、該炭素原子に結合する水素原子はトランス配向をとるビニレン基であり、R_2は、メチレン基又はカルボニル基を示し、Ａは、下記する一般式（２）

【化２】



（２）

〔式中、R_3は、炭素数１～６の炭化水素基を示し、R_4は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに５～７員環を形成する２価の炭化水素基を示し、該基R_4は、含まれる炭素原子の１以上がヘテロ原子により置き換わっていてもよく、更に他の５～７員環と縮環してもよく、或いは置換基を有してもよい。〕で表される１価の基を示す。］で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

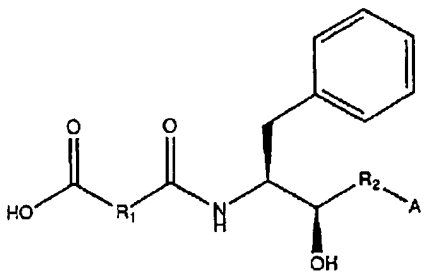
【効果】　高いＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を示し、水溶性に優れ、分子量が小さく、生体内安定性に一層優れるので、抗エイズ薬として、経口投与に適する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項１】　下記一般式（１）

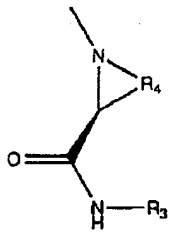
【化１】



（１）

［式中、R_1は、分枝を有してもよい炭素数２～９の２価の炭化水素基を示し、なお、該基R_1が炭素数２の２価の炭化水素基であるとき、該炭素原子に結合する水素原子がトランス配向をとるビニレン基であり、R_2は、メチレン基（$-CH_2-$）又はカルボニル基（$-C(O)-$）を示し、Aは、下記する一般式（２）

【化２】



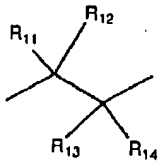
（２）

〔式中、R_3は、分枝を有してもよい炭素数１～６の炭化水素基を示し、R_4は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに５～７員環を形成する２価の炭化水素基を示し、該基R_4は、それに含まれる炭素原子の１以上がヘテロ原子により置き換わっていてもよく、更に他の５～７員環と縮環してもよく、或いは置換基を有してもよい。〕で表される１価の基を示す。］で表されるペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項２】　前記する一般式（１）において、該基R_1が、分枝を有する炭素数３～９の２価の炭化水素基であることを特徴とする請求項１に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項３】　前記する一般式（１）において、該基R_1が、下記する一般式（３）

【化３】

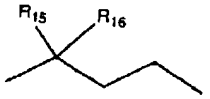


（３）

（式中、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}は、それぞれ水素原子又は炭化水素基を表わし、何れかは水素原子でなく、又R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}の何れか２以上が互いに環を形成してもよい。）で表わされる２価の炭化水素基、或いは下記する一般式（４）

2

【化４】



（４）

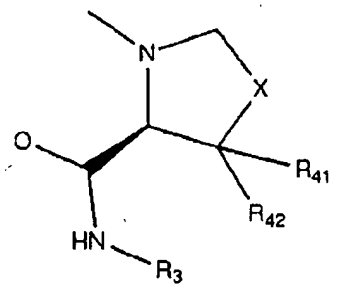
（式中、R_{15}、R_{16}は、それぞれ水素原子又は炭化水素基を表わし、又R_{15}、R_{16}は、互いに環を形成してもよい。）で表わされる２価の炭化水素基のいずれかであることを特徴とする請求項２に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項４】　該基R_1が、前記の一般式（３）で表わされ、基R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}の２以上に水素原子を選択し、残る基にメチル基を選択してなる基であることを特徴とする請求項３に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項５】　該基R_1が、前記の一般式（４）で表わされ、基R_{15}、R_{16}がともにメチル基であることを特徴とする請求項３に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項６】　上記する一般式（１）において、該基R_2にカルボニル基を選択し、一般式（２）で表わされる基Aに、下記する一般式（５）

【化５】



（５）

（式中、R_3は、上記する一般式（２）のR_3と同じ基を示し、Xは、メチレン基（$-CH_2-$）又はイオウ原子を表わし、R_{41}、R_{42}は、それぞれ水素原子又は分枝を有してもよい炭素数１～６の炭化水素基を表わし、またR_{41}、R_{42}は、互いに結合して環を形成してもよい。）で表わされる基を選択することを特徴とする請求項１～５に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項７】　前記する一般式（５）において、基R_3に、tert-ブチル基を選択し、基R_{41}、R_{42}に、それぞれ水素原子又はメチル基の何れかを選択することを特徴とする請求項６に記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項８】　前記する請求項１～７のいずれかに記載のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）プロテアーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩に関し、特には、ヒト免疫不全ウイルス(ＨＩＶ；Human immunodeficiency virus)由来プロテアーゼ（ＨＩＶプロテアーゼ）の酵素活性を阻害するＨＩＶプロテアーゼ阻害剤となるペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩、並びに該ペプチド様化合物からなるＨＩＶプロテアーゼ阻害剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(ＨＩＶ；Human immunodeficiency virus)は、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成に用いるＧａｇ蛋白質や逆転写酵素を複合蛋白質として産出する。この複合蛋白質は、ウイルス由来のプロテアーゼ（ＨＩＶプロテアーゼ）によって特定のサイズに切断されて初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。そのため、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤は、ＨＩＶプロテアーゼの酵素活性を阻害することにより、感染性ウイルス粒子の形成と成熟をブロックすることによって抗ウイルス活性を示す化合物となる。複数の種類のＨＩＶプロテアーゼ阻害剤が既に報告されており、その一つに、基質遷移状態疑似物質(transition-state mimetic)と呼ばれる合成ペプチド様化合物がある(T. Robins, J. Plattner, J. Acquir. Immun. Defic. Syndr., 6, 162 (1993) などを参照)。例えば、ＨＩＶプロテアーゼが選択的に切断するアミノ酸配列、-Tyr…Pro- 或いは -Phe…Pro- に類似するフェニルアラニン ψ [CH(OH)CH_2N] デカヒドロイソキノリンカルボン酸骨格を含む Ro 31-8959 (N. A. Roberts et al., Science 248, 358-361 (1990) などを参照)等のヒドロキシエチルアミン型誘導体、又はフェニルアラニン ψ [CH(OH)C(O)N] プロリンなどのノルスタチン骨格を含むペプチド誘導体(T. F. Tam et al., J. Med. Chem. 35, 1318-1320 (1992) などを参照)等のヒドロキシメチルアミド型誘導体が、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として有用であると報告されている。本出願人も、先に、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸をその骨格構造に含む基質遷移状態疑似物質類である、一群の合成ペプチド化合物がＨＩＶプロテアーゼの活性を非常に強く阻害し、抗エイズ薬として有用であることを見出し、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として提案した（特開平５－１７０７２２号公報を参照）。

【０００３】これらの基質遷移状態疑似物質類は、既に抗エイズ薬として臨床使用されているＡＺＴ（アジドチミジン）、ジデオキシシチジン（ＤＤＣ）、ジデオキシイノシン(ＤＤＩ)などの核酸誘導体系逆転写酵素阻害剤に次ぐ、次世代の抗エイズ薬として最も有望視され、臨

床試験や研究が進められている。即ち、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を利用し、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成を抑制して、ＨＩＶの増殖・感染を阻害することにより、エイズの発病を抑える抗エイズ薬としての臨床応用が試みられている（中島ら、月刊薬事 Vol. 35, 2983-2989 (1993)などを参照）。

【０００４】しかしながら、これらペプチド様化合物類は、多くの場合、(1) 水に対して難溶性、(2) 体内での不安定性、(3) 低い経口吸収率といった問題を有すると報告されている（満屋 裕明、 科学 Vol. 64, No.7 p462-470 (1994) を参照）。即ち、難溶性であるペプチド系の薬物は、経口投与を行った場合、一般に消化管で吸収され難く、バイオアベイラビリティーが低いとされている。特には、抗エイズ薬は長期且つ連用される投与形態をとる薬剤であるので、特に経口投与において使用する場合、よりバイオアベイラビリティーの向上する化合物の開発が要望されている。具体的には、水に対する溶解性に優れ、分子量が比較的小さく、又消化管内で各種消化酵素やタンパク分解酵素により分解を受け難いＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に優れたペプチド様化合物の開発が要望されている。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記課題を解決するためになされたもので、本発明の目的は、体内での安定性に優り、消化管で吸収されやすく、バイオアベイラビリティーを高め、経口投与に適したＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に優れた新規なペプチド様化合物を提供することにある。更には、該ペプチド様化合物からなるＨＩＶプロテアーゼ阻害剤を提供することにある。

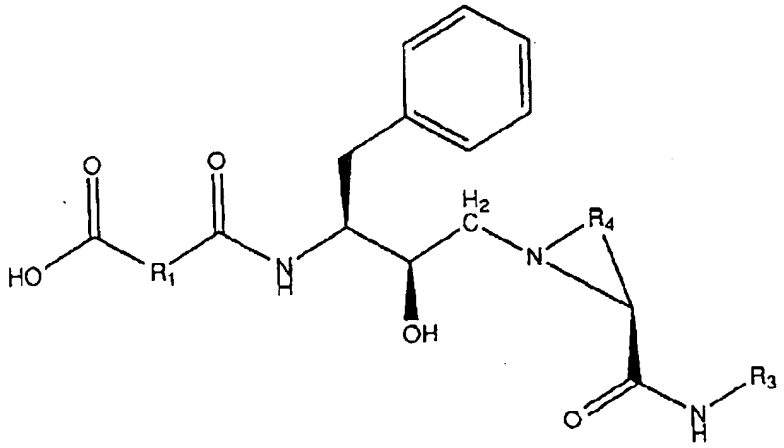
【０００６】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる目的を持って、既にＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として提案されている種々の合成ペプチド様化合物、即ちヒドロキシエチルアミン [CH(OH)CH_2N] 型誘導体、又はヒドロキシメチルアミド [CH(OH)C(O)N] 型誘導体を基に、該ペプチド様化合物類のＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に不可欠な基質遷移状態疑似構造を保存する新規な化合物を種々創製した。次いで、これら新規な化合物の群より、水に対する溶解性に優れ、分子量が比較的小さく、かつＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に優れたペプチド様化合物を選択したところ、下記する一般式（1）で表される一連の化合物がこれらの選択条件を満たすことを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００７】即ち、本発明のペプチド様化合物又はその薬理的に許容される塩は、下記する一般式（1）

【化６】

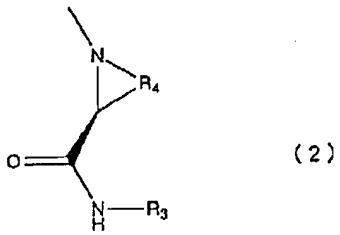
5　　6



(1)

［式中、R_1は、分枝を有してもよい炭素数２～９の２価の炭化水素基を示し、なお、該基R_1が炭素数２の２価の炭化水素基であるとき、該炭素原子に結合する水素原子がトランス配向をとるビニレン基であり、R_2は、メチレン基（$-CH_2-$）又はカルボニル基（$-C(O)-$）を示し、Aは、下記する一般式（２）

【化７】



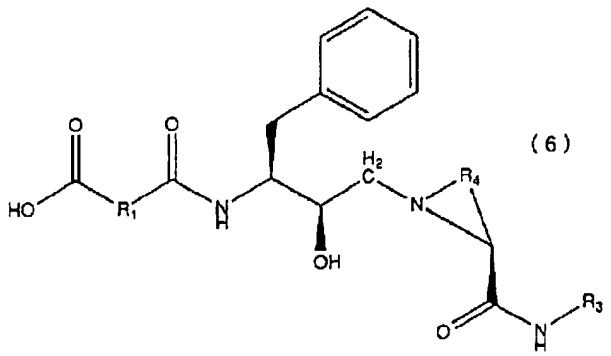
(2)

〔式中、R_3は、分枝を有してもよい炭素数１～６の炭化水素基を示し、R_4は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに５～７員環を形成する２価の炭化水素基を示し、該基R_4は、それに含まれる炭素原子の１以上がヘテロ原子により置き換わっていてもよく、更に他の５～７員環と縮環してもよく、或いは置換基を有してもよい。〕で表される１価の基を示す。］で表される化合物又はその薬理的に許容される塩である。更には、本発明のＨＩＶプロテアーゼ阻害剤は、上記の一般式（１）で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする薬剤である。

【０００８】なお、本発明のペプチド様化合物において、それを構成する３-アミノ-２-ヒドロキシ-４-フェニルブタノイル骨格の立体配座は(2S,3S)-体であり、或いは３-アミノ-２-ヒドロキシ-４-フェニルブチル骨格の立体配座は(2R,3S)-体であり、また、基Aのα-アミノカルボキサミドでは、その立体配座は対応するα-アミノ酸が(L)-体となるものを意味する。また、炭素原子に置き換わるヘテロ原子とは、窒素原子、イオウ原子、又は酸素原子を意味し、イオウ原子においては、チオ基の他に、スルフィニル基又はスルホニル基として存在してもよい。

【０００９】本発明のペプチド様化合物は、そのＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に不可欠な基質遷移状態疑似構造により、ヒドロキシエチルアミン型誘導体、又はヒドロキシメチルアミド型誘導体に大別することができる。具体的に示すならば、ヒドロキシエチルアミン型誘導体は、該２価の基R_2にメチレン基（$-CH_2-$）を選択してなる下記の一般式（６）

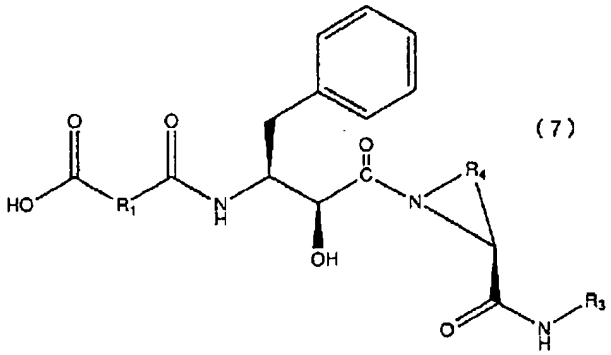
【化８】



(6)

（式中、R_1は、上記する一般式（１）のR_1と同じ２価の基を示し、R_3は、上記する一般式（２）のR_3と同じ基を示し、R_4は、上記する一般式（２）のR_4と同じ基を示す。）で表される化合物群であり、又、ヒドロキシメチルアミド型誘導体は、該２価の基R_2にカルボニル基（$-C(O)-$）を選択してなる下記の一般式（７）

【化９】

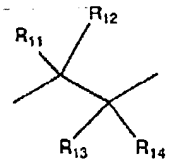


(7)

（式中、R_1は、上記する一般式（1）のR_1と同じ2価の基を示し、R_3は、上記する一般式（2）のR_3と同じ基を示し、R_4は、上記する一般式（2）のR_4と同じ基を示す。）で表される化合物群である。

【0010】本発明のペプチド様化合物において、該基R_1は、分枝を有する炭素数3～9の2価の炭化水素基が好ましく、下記する一般式（3）

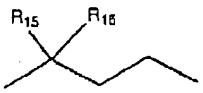
【化10】



(3)

（式中、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}は、それぞれ水素原子又は炭化水素基を表わし、何れかは水素原子でなく、又R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}の何れか2以上が互いに環を形成してもよい。）で表わされる2価の炭化水素基、或いは下記する一般式（4）

【化11】



(4)

（式中、R_{15}、R_{16}は、それぞれ水素原子又は炭化水素基を表わし、又R_{15}、R_{16}は、互いに環を形成してもよい。）で表わされる2価の炭化水素基の何れかを選択するとより好ましい。更に、該基R_1は、分枝を有する炭素数3～9の脂肪族炭化水素基を選択するとさらに好ましく、具体的な基の名称により、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基などを例示することができる。特に、上記の一般式（3）では、R_{11}にメチル基を、R_{12}、R_{13}、R_{14}にそれぞれ水素原子を選択するプロピレン基、R_{11}、R_{13}、にメチル基を、R_{12}、R_{14}にそれぞれ水素原子を選択する1,2-ジメチルエチレン基、又はR_{11}、R_{12}にメチル基を、R_{13}、R_{14}にそれぞれ水素原子を選択する1,1-ジメチルエチレン基、或いは、上記の一般式（4）では、R_{15}、R_{16}に何れもメチル基を選択する1,1-ジメチルトリメチレン基が一層好ましい。なお、該基R_1に好適な、前記の1位に分枝を有する2価の脂肪族炭化水素基においては、それと結合を形成するカルボキシル基は、分枝の存在する該1位の炭素原子上に存在すると、一層好ましものとなる。

【0011】また、該基R_3には、炭素数1～6の炭化水素基であり、又上記する一般式（2）で表わされる基Aにおいて、該置換カルバモイル基を対応するカルボキシル基と、該基R_3から構成される第一級アミンとの反応で形成できる限り、何れも用いることができるが、炭素数1～6の脂肪族炭化水素基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が好ましく、更には、分枝を有する炭素数3～6のアルキル基がより好ましく、具体的には、tert-ブチル基などが一層好ましい。

【0012】本発明のペプチド様化合物において、該基R_4は、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに5～7員環を形成し、該基R_3により置換されるカルバモイル基のα位に置換アミノ基が存在するα-アミノ酸残基となり、且つ、その絶対配置は、(L)-体のα-アミノ酸残基となるものである。該基R_4において、それに含まれる炭素原子の1以上に置き換わるヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子、又はイオウ原子より選ばれる。なお、該ヘテロ原子は、α位に存在する置換アミノ基となる窒素原子並びにα位の炭素原子の何れとの結合を形成しないことが好ましい。更に、このα-アミノ酸残基の環基に縮環する他の5～7員環とは、オルト縮合するものが好ましい。該基R_4に置換してもよい置換基は、分枝を有してもよい炭素数1～6の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はヘテロ芳香族基、ヒドキシル基、分枝を有してもよい炭素数1～6の脂肪族炭化水素オキシ基、ハロゲン原子などが好ましく、また、置換基の総数は2を超えないものがより好ましい。なお、該基R_4に含まれる同じ環を形成する原子上に置換する置換基の数が2であるとき、その二つの置換基が互いに結合を形成する環状構造をとってもよく、即ちスピロ結合をする二環として存在してもよく、また、オキソ基の如く該原子と二重結合を形成してもよい。以下に、該基R_4により構成される5～7員環のα-アミノ酸残基を、より具体的に例示により説明する。

9

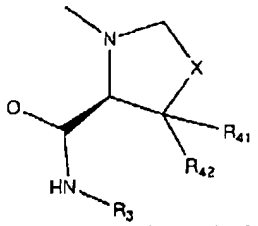
【００１３】該基R_4に、炭素数３の直鎖状炭化水素基を選択する５員環の対応するα-アミノ酸として、プロリン、その４位に置換基を有する４－ヒドロキシプロリン、４－ベンジルオキシプロリン、４－フェニルプロリン、４－ベンジルプロリン、４－メチルチオプロリン、４－フェニルチオプロリン、４－フルオロプロリンなどを例示できる。他の５～７員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、オクタヒドロインドール－２－カルボン酸、オクタヒドロイソインドール－１－カルボン酸、２－アザビシクロロ［3.3.0］オクタン－３－カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、インドリン－２－カルボン酸、イソインドリン－１－カルボン酸などを例示できる。また、該基R_4に、炭素数３の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の１つをヘテロ原子により置き換てなる２価の基を選択する５員環の対応するα-アミノ酸として、１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸（Ｔｈｚ）など、該ヘテロ５員環に置換基を有する５，５－ジメチル－１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸（Ｄｍｔ）などを挙げることができる。

【００１４】該基R_4に炭素数４の直鎖状炭化水素基を選択する６員環の対応するα-アミノ酸として、ピペコリン酸（２－ピペリジンカルボン酸）、更に他の５～７員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、デカヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、デカヒドロイソキノリン－１－カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸などを例示できる。また、該基R_4に、炭素数４の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の１つをヘテロ原子により置き換てなる２価の基を選択する６員環の対応するα-アミノ酸として、ピペラジン－２－カルボン酸などを挙げることができる。

【００１５】本発明のペプチド様化合物がヒドロキシアミド型誘導体、即ち該２価の基R_2にカルボニル基（-C(O)-）を選択してなる上記の一般式（７）で表わされる時、上に例示する該基R_4により構成される５～７員環のα-アミノ酸残基としては、対応するα-アミノ酸に、５員環からなるプロリン、１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸など、或いは、該５員環に、５～７員環の他のシクロアルカンと縮環するものである、オクタヒドロインドール－２－カルボン酸、オクタヒドロイソインドール－１－カルボン酸、２－アザビシクロロ［3.3.0］オクタン－３－カルボン酸など、又は、分枝を有してもよい炭素数１～６の脂肪族炭化水素基２つ以下が置換する５，５－ジメチル－１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸などを用いるとより好ましい。例えば、基Ａ全体として、下記する一般式（５）

【化１２】

10

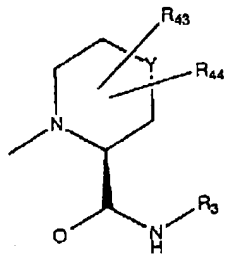


（５）

（式中、R_3は、上記する一般式（２）のR_3と同じ基を示し、Ｘは、メチレン基（-CH_2-）又はイオウ原子を表わし、R_{41}、R_{42}は、それぞれ水素原子又は分枝を有してもよい炭素数１～６の炭化水素基を表わし、またR_{41}、R_{42}は、互いに結合して環を形成してもよい。）で表わされる基を用いると更に好ましい。具体的には、該５員環からなるα-アミノ酸に存在する該基R_{41}、R_{42}に、それぞれ水素原子又はメチル基を選択する、プロリン、１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸、或いは５，５－ジメチル－１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸などを用いると一層好ましい。

【００１６】他方、本発明のペプチド様化合物がヒドロキシエチルアミン型誘導体、即ち該２価の基R_2にメチレン基（-CH_2-）を選択してなる上記の一般式（６）で表わされる時、上に例示する該基R_4により構成される５～７員環のα-アミノ酸残基としては、対応するα-アミノ酸に、６員環からなるピペコリン酸（２－ピペリジンカルボン酸）、ピペラジン－２－カルボン酸など、或いは、該６員環に分枝を有してもよい炭素数１～６の脂肪族炭化水素基２以下が置換する、又は５～７員環の他のシクロアルカンと縮環するもの、例えば、デカヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、デカヒドロイソキノリン－１－カルボン酸などを用いるとより好ましい。例えば、基Ａ全体として、下記する一般式（８）

【化１３】



（８）

（式中、R_3は、上記する一般式（２）と同じ基を示し、Ｙは、炭素原子又は窒素原子を表わし、R_{43}、R_{44}は、それぞれ水素原子、分枝を有してもよい炭素数１～６の脂肪族炭化水素基、或いは、更に置換を有してもよい芳香族炭化水素基又はそのヘテロ原子置換により誘導される基を表わし、またR_{43}、R_{44}は、互いに結合して環を形成してもよい。）で表わされる基を用いると更に好ましい。具体的には、該α-アミノ酸に、ピペコリン酸（２－ピペリジンカルボン酸）、ピペラジン－２－カルボン酸、プロリン、或いは該基R_{43}、R_{44}が、互いに結合して環を形成し、縮合環を構成するデカヒドロイソ

キノリン－３－カルボン酸、デカヒドロイソキノリン－１－カルボン酸などを用いると一層好ましい。

【００１７】加えて、基R_3、R_4、即ち一般式（２）に示す基Ａには、既に刊行物文献等に公表されているヒドロキシエチルアミン型誘導体又はヒドロキシアミド型誘導体において、優れたＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を有すると報告される既知の該誘導体化合物に用いられている種々の５～７員環のα-アミノ酸アミドは、本発明においても、好適に用いることができる。なお、該種々の５～７員環のα-アミノ酸アミドのアミド基の立体配置は、(R)-体となるものが一層好ましい。

【００１８】本発明のペプチド様化合物において、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に優れ、好適な化合物は、該基R_1を上記する好適な範囲に選択するものであり、更には、基R_2の選択に応じて、該基Ａ、即ち基R_3、R_4をそれぞれ好適な範囲に選択すると、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性により優れ、より好ましい化合物となる。更には、基R_2の選択に応じて、該基R_1及び基R_3、R_4を、それぞれ上述するより好適な範囲より選択してなるペプチド様化合物は、一層好適となる。

【００１８】ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤に好適な上記一般式（１）で表される化合物類の一例として、ヒドロキシエチルアミン型誘導体である、即ち基R_2にメチン基（$-CH_2-$）を選択してなる一般式（６）で表される化合物の群に大別される、(R)-1-［(2R,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-3-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-3-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-3-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-3-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-1-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-1-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-1-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-1-［(2R,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル］デカヒドロイソキノリン-1-N'-t-ブチルカルボキサミドなどを例示することができる。

【００１９】また、ヒドロキシメチルアミド型誘導体である、即ち基R_2にカルボニル基（-C(O)-）を選択してなる一般式（７）で表される化合物の群に大別される、1-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-N'-t-ブチル-L-プロリナミド、1-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-N'-t-ブチル-L-プロリナミド、1-［(2S,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-N'-t-ブチル-L-プロリナミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3-イソプロピルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(2-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(2-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(4,4-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、などを列挙することができる。

【００２０】なかでも、該化合物が（２Ｓ，３Ｓ）-３-アミノ-２-ヒドロキシ-４-フェニルブタノイル骨格及び1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド或いは5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミドなどの 1,3-チアゾリジン-4-カルボニル骨格を含んでなる、(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3

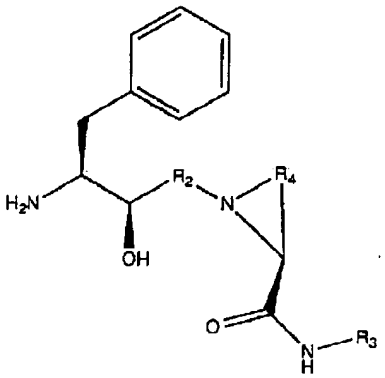
－[(2S,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3-イソプロピルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(4,4-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミドなどはより好ましく、特には、3,3-ジメチルスクシニル基、或いは2,3-ジメチルスクシニル基を有する、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド、(R)-3-[(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミドなどは更に好ましい。

【００２１】また、本発明のペプチド様化合物の薬理的に許容される塩とは、該化合物に存在するカルボキシル基を用いて、薬理的に許容される種々の１価のカチオン

種とともに塩を形成したものである。具体的には、ナトリウム塩、アンモニウム塩などの薬理的に許容される塩を意味する。加えて、上記する基Ａの５～７員環、或いは、それに置換する置換基又は縮環する他の５～７員環に塩基性を示す窒素原子などが存在するものでは、該窒素原子と薬理的に許容される種々の酸とから塩を形成したものも含み、具体的には、塩酸塩、酢酸塩などの薬理的に許容される塩が含まれる。

【００２２】本発明のペプチド様化合物類は、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に不可欠なジペプチド様骨格部分とカルボキシル基の置換するアシル基部分とが、アミド結合を形成した構造を特徴としており、予め公知の方法に従い、下記する一般式（９）

【化１４】



（９）

（式中、R_2は、上記する一般式（１）と同じ基を示し、R_3、R_4は、それぞれ上記する一般式（２）と同じ基を示す。）で表され、ジペプチド様骨格部分となる中間原料化合物を調製し、次いで、該中間原料のアミノ基に、該カルボキシル基の置換するアシル基部分をＮ－アシル化反応により導入することで製造することができる。以下に、製造方法の概要を、一般式（６）で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体及び一般式（７）で表されるヒドロキシメチルアミド型誘導体のそれぞれに付いて、より詳しく以下に説明する。

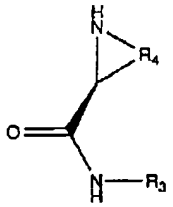
【００２３】〔１〕　一般式（６）で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体の製造方法

工程〔1-1〕　一般式（９）で表される中間原料化合物の調製

既に公表されているヒドロキシエチルアミン型のＨＩＶプロテアーゼ阻害剤の合成方法における中間体に相当し、その調製方法は種々の刊行物に報告されている(N. A. Roberts et al., Science 248, 358-361 (1990)、B. M. Kim et al.,Bioorg. & Med. Chem. Lett. 4, 2273-2278 (1994) などを参照)。例えば、下記する一般式(１０)

【化１５】

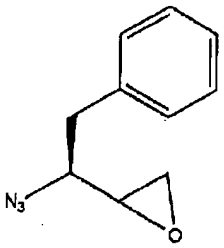
15



（１０）

（式中、R_3、R_4は、それぞれ上記する一般式（２）のR_3、R_4と同じ基を示す。）で表わされるα-アミノ-カルボキサミド誘導体と、下記する式(１１)

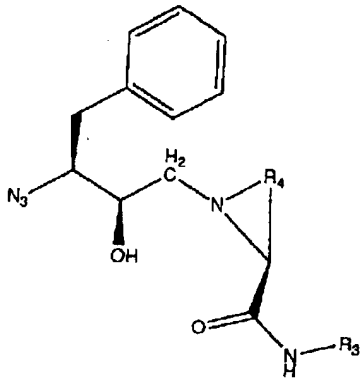
【化１６】



（１１）

で表わされるアジドエポキシド誘導体とを、例えば、イソプロパノールなどの溶媒中、加熱還流させ、該エポキシドを該アミンで開環することにより、下記する一般式（１２）

【化１７】



（１２）

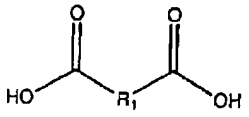
（式中、R_3、R_4は、それぞれ上記する一般式（２）のR_3、R_4と同じ基を示す。）で表わされるアジドアルコール誘導体に導くことができる。次いで、該アジドアルコール誘導体を、例えば、エタノール中、Pd/Cなどの触媒を用いて、水素化反応を行い、当該アジド基をアミノ基に変換し、一般式（９）で表され、基R_2にメチレン基を選択する中間原料を得ることができる。なお、該アジドエポキシド誘導体の立体配座は、目的とする(2R,3S)-体の中間原料と同じ立体配座の光学異性体を用いる。

【００２４】工程〔1-2〕　Ｎ－アシル化反応

下記する一般式(１３)

16

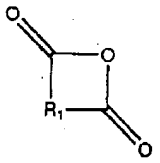
【化１８】



（１３）

（式中、R_1は、上記する一般式（１）のR_1と同じ基を示す。）で表わされるジカルボン酸に、ＤＣＣ（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）などのカルボジイミド類、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を作用させて、下記する一般式(１４)

【化１９】

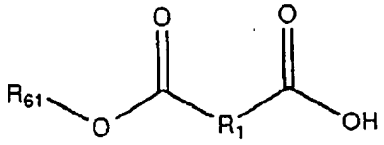


（１４）

（式中、R_1は、上記する一般式（１）のR_1と同じ基を示す。）で表わされる当該ジカルボン酸の酸無水物を予め調製する。この一般式(１４)で表わされる当該ジカルボン酸の酸無水物と、上記する一般式（９）で表され、基R_2にメチレン基を選択する中間原料とを、例えば、N,N-ジメチルフォルムアミド(ＤＭＦ)等の溶媒中で反応させ、Ｎ－アシル化した目的の一般式（６）で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体を得ることができる。

【００２５】或いは、一般式（１３）で表わされるジカルボン酸類とアルコール類とから、下記する一般式(１５)

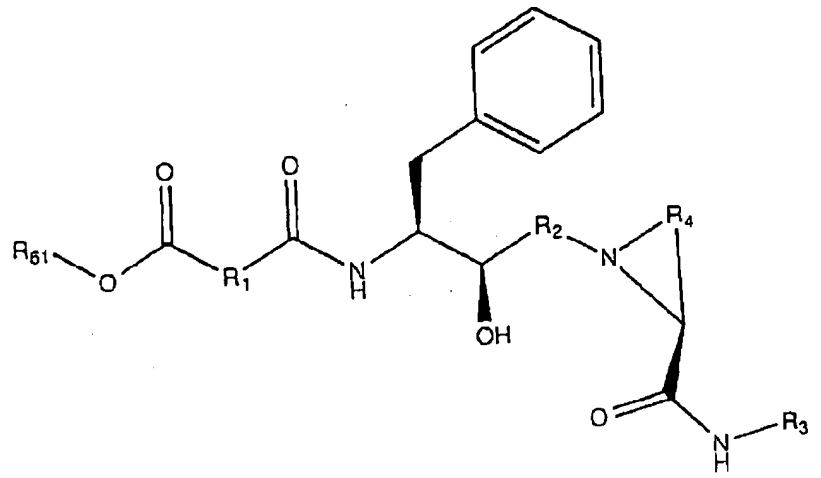
【化２０】



（１５）

（式中、R_1は、上記する一般式（１）のR_1と同じ基を示し、R_{61}は、アルキル基又はアラルキル基を示す。）で表わされる該ジカルボン酸モノエステルを予め調製する。この一般式(１５)で表わされる該ジカルボン酸モノエステルと、上記する一般式（９）で表され、基R_2にメチレン基を選択する中間原料とを、例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣ（1-エチル-3-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド）などのカルボジイミド類、ＢＯＰ試薬（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(N,N-ジメチルアミノホスホニウム)ヘキサフルオロホスファート）等を用いてＮ－アシル化して、下記する一般式(１６)

【化２１】



（１６）

（式中、R_1は、上記する一般式（１）のR_1と同じ基を示し、R_3、R_4は、それぞれ上記する一般式（２）のR_3、R_4と同じ基を示し、R_{61}は、上記する一般式（１５）のR_{61}と同じ基を示す。）で表わされる当該ヒドロキシエチルアミン型誘導体のモノエステル体を得ることができる。次いで、このモノエステル体を、アルカリ、酸、又は酵素を用い加水分解、もしくは触媒存在下に接触水素化分解ことにより、目的の一般式（６）で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体を得ることができる。

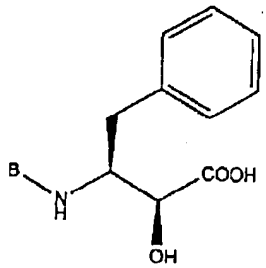
【００２６】なお、該基R_4に、上述する反応において不都合な副反応を与える置換基が存在する場合、適宜保護基により保護して、反応を行い、しかる後に、脱保護して、以後の反応等に用いることは勿論のことである。

【００２７】〔２〕　一般式（７）で表されるヒドロキシメチルアミド型誘導体の製造方法

工程〔2-1〕　一般式（９）で表される中間原料化合物の調製

既に公表されているヒドロキシメチルアミド型のＨＩＶプロテアーゼ阻害剤の合成方法における中間体に相当し、その調製方法は種々の刊行物に報告されている(木曽 良明、有機合成化学協会誌 第52巻、403-412 (1994) などを参照)。例えば、上記する一般式(１０)で表わされるα-アミノ-カルボキサミド誘導体と、下記する一般式(１７)

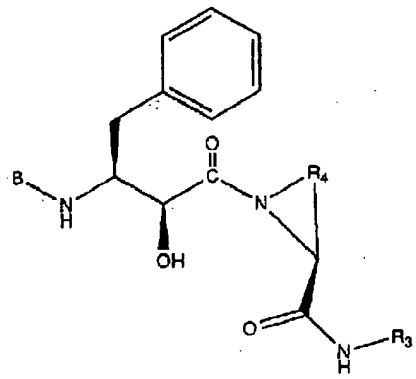
【化２２】



（１７）

（式中、Ｂは、アミノ基の保護基であり、酸を用いて脱保護できるものを示す。）で表わされる (2S,3S)-３-アミノ-２-ヒドロキシ-４-フェニルブタン酸N-保護誘導体とを、例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣなどのカルバジイミド類とＨＯＮＢ（N-ヒドキシ-ノルボルネン-２，３-ジカルボキシイミド）、ＨＯＢｔ（N-ヒドキシベンゾトリアゾール）などの添加剤化合物を用いて、縮合しペプチド結合を形成することにより、下記する一般式（１８）

【化２３】



（１８）

（式中、Ｂは、上記する一般式（１７）のＢと同じ基を示し、R_3、R_4は、それぞれ上記する一般式（２）のR_3、R_4と同じ基を示す。）で表わされるジペプチドN-保護誘導体に導くことができる。次いで、該ジペプチドN-保護誘導体を、例えば、ジオキサン中、塩酸などの酸を用いて、該アミノ基の脱保護を行い、一般式（９）で表され、基R_2にカルボニル基を選択する中間原料を得ることができる。

【００２８】工程〔2-2〕　Ｎ－アシル化反応

上述する工程〔1-2〕　Ｎ－アシル化反応に準じて、前記の工程〔2-1〕で調製される一般式（９）で表され、基R_2にカルボニル基を選択する中間原料と、一般式（１３）で表わされるジカルボン酸とを反応させて、目的の一般式（７）で表されるヒドロキシメチルアミド型誘導体を得ることができる。

【００２９】上記する工程に従い製造される一般式（６）で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体或いは、一般式（７）で表されるヒドロキシメチルアミド型

誘導体は、必要に応じて、再結晶などの精製方法により不純物を除き、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として用いることができる。なお、本発明のペプチド様化合物は、一般式（９）で表される中間原料と一般式（１３）で表わされるジカルボン酸とを原料として製造されるので、その分子構造の同定は、それぞれ原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法などの分光学的手法により決定することで容易におこなえる。

【００３０】本発明のペプチド様化合物は、抗エイズ薬としての臨床応用する際、慣用の製薬用担体や賦形剤を用いて常法に従い医薬品の剤型として、投与することができる。例えば、本発明のペプチド様化合物は、水溶性に優るので、注射剤として静注又は筋注したり、さらにスプレー剤、坐剤等として非経口投与したり、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等として経口投与したりすることができる。なお、本発明のペプチド様化合物は、水に対する溶解性に優れる点より、顆粒剤、カプセル剤など該化合物を固体状に保つ剤型にして、経口投与することが合目的的である。なお、投与量は、投与対象者の症状、又はエイズの発症抑制、エイズの進行抑制などの治療目的に応じ、年齢、性別等を考慮して適宜定まるものであるが、通常成人１回当り１０ｍｇ～１ｇの範囲で、１日１～４回に分けて投与する。なお、経口投与剤とする際、既にＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として提案されている種々の合成ペプチド様化合物の経口投与に適用される剤型を（特開平５－１７０７２２号公報などを参照）、一般に採ることができる。

【００３２】以下に、具体例により本発明のペプチド様化合物、及びその製造方法を説明する。また、本発明のペプチド様化合物が、高いＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を示し、細胞毒性が低いなど医薬用途に適する特性を有することを示す。

【００３１】なお、下記する各例において、中間原料とする H-AHPBA-Pro-NH-tBu（ 1-［(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-N'-t-ブチル-L-プロリナミド)、H-AHPBA-Thz-NH-tBu（ (R)-3-［(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド)、H-AHPBA-Dmt-NH-tBu（ (R)-3-［(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド)などは、H-AHPBA（ (2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸）、Pro（L-プロリン）、Thz（ (R)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸）、Dmt（ (R)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸）、NH_2-tBu（tert-ブチルアミン）を原料とし、既に刊行物に公表されている方法に従い、予め該ジペプチドＮ-保護誘導体として調製した。その後、該アミノ基の脱保護を行い用いた。

【００３２】（参考例１）

1-［(2S,3S)-3-(スクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-N'-t-ブチル-L-プロリナミド

H-AHPBA-Pro-NH-tBu 100 mgをDMF 1.5 ｍｌ に溶解した溶液に、無水コハク酸45 mg、ピリジン 50 μｌを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 10 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10% クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物 102 mg を得た。

TLC : Rf 0.62 （クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2)

【００３３】（参考例２）

(R)-3-［(2S,3S)-3-(スクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 235 mg をDMF 4.0 ｍｌ に懸濁した液に、無水コハク酸66 mg、トリエチルアミン 90 μｌを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物 172 mg を得た。

TLC : Rf 0.51 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層)

【００３４】

【実施例１】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程１-１］ 2、2-ジメチルコハク酸無水物

2、2-ジメチルコハク酸 104 mg をジクロロメタン-ジエチルエーテル(１：１)2.0 ｍｌ に溶解した溶液に、ＤＣＣ 147 mgを加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濾過した後、濾液から溶媒を留去して、標記酸無水物を回収した。

【００３５】［工程１-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 235 mg をDMF 4.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程１-１で得た酸無水物、トリエチルアミン 90 μｌを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物 228 mgを得た。

TLC : Rf 0.62 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層)

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 494

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.86 (s ; 3H dimethylsuccinyl-CH_3), 0.96 (s; 3H dimethylsuccinyl-CH_3),

1.26 (s ; 9H -NH-tBu), 2.28 (q ; 2H dimethylsuccinyl-CH_2), 2.60 (t ; 2H AHPBA-CH_2), 3.00 (m ; 1H Thz-5), 3.34 (m ; 1H Thz-5), 4.08 (bs ; 1H AHPBA-3), 4.44 (s ; 1H AHPBA-2), 4.66 (d ; 1H Thz-2), 4.76 (t ; 1H Thz-4), 4.96 (d ; 1H Thz-2), 7.16 (m ; 3H AHPBA-m,p-(Ph)), 7.39 (d ; 2H AHPBA-o-(Ph)), 7.69 (s ; 1H -NH-tBu), 8.07 (d ; 1H AHPBA-NH), 11.9 (bs ; dimethylsuccinyl-COOH)

【００３６】

【実施例２】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程２-１］ 3,3-ジメチルコハク酸 p-メトキシベンジル

2、2-ジメチルコハク酸 1.0 g をジクロロメタン-ジエチルエーテル（１：１）20 ｍｌ に溶解した溶液に、ＤＣＣ 1.41 g を加え、室温で３時間撹拌した。次いで、アニスアルコール（p-メトキシベンジルアルコール） 0.77 ml、トリエチルアミン 0.87 mlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 30 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 ％クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記モノエステル化合物 1.82 g を得た。

TLC : Rf 0.55 （クロロホルム：メタノール＝10：1）

【００３７】［工程２-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(3-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 392 mgのDMF 6.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程２-１で得たモノエステル化合物 601 mg、トリエチルアミン 314 μl、ＢＯＰ試薬 523 mgを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 25 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 5 ％ 炭酸水素ナトリウム水溶液、10 ％ クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 382 mg を得た。

TLC : Rf 0.93 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層）

【００３８】［工程２-３］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(2,2-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

工程２-２で得た化合物 275 mg にアニソール 97 μl、トリフルオロ酢酸 3 mlを加え、氷冷下１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 2.0 ｍｌ に再溶解し、トリエチルアミンを加えてpHを8～9にした。その後、水にて抽出した。分取した水層に、１規定塩酸を加え pH 3に調整した後、酢酸エチル 2.0 ｍｌ を加え抽出した。有機層（酢酸エチル層）を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 147 mg を得た。

TLC : Rf 0.43 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層）

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 494

【００３９】

【実施例３】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程３-１］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(trans-3-エトキシカルボニルプロペノイル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 235 mgを DMF 4.0 ｍｌ に懸濁した液に、フマル酸エチル 104 mg、トリエチルアミン 100 μl、ＢＯＰ試薬 318 mg を加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 5 ％ 炭酸水素ナトリウム水溶液、10 ％ クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 319 mgを得た。

TLC : Rf 0.82 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層）

【００４０】［工程３-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(フマリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

工程３-１で得た化合物 233 mgをメタノール 5.0 ｍｌ に溶解した溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液 0.52 mlを加えて、室温で１４時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に１規定塩酸を加え、pH 3に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層（酢酸エチル層）を１規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 178 mgを得た。

TLC : Rf 0.24(クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層)

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 464

【００４１】（比較例１）

(R)-3-［(2S,3S)-3-(マレイル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 235 mgの DMF 4.0 ｍｌ に懸濁した液に、無水マレイン酸 64 mg、トリエチルアミン 90 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液に酢酸エチル 15 ｍｌ を加え、次いで１規定塩酸を加え、pH 3に調整した。その後、酢酸エチル層を分取し、１規定塩酸で２回、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 195 mgを得た。
TLC : Rf 0.62(クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層)

【００４２】

【実施例４】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程４-１］ 2,3-ジメチルコハク酸無水物

meso-2,3-ジメチルコハク酸 73.1 mgに、無水トリフルオロ酢酸 500 μlを加え室温で４時間撹拌した。反応液から、過剰の無水トリフルオロ酢酸を留去し、標記の酸無水物 64.0 mgを得た。

【００４３】［工程４-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 201 mgをDMF 3.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程４-１で得た酸無水物、ピリジン 100 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液で３回、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 220 mgを得た。
TLC : Rf 0.61(クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2)
FAB-MASS : [M＋H]$^+$ 494

【００４４】

【実施例５】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(3-イソプロピルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程５-１］ 2-イソプロピルコハク酸無水物

2-イソプロピルコハク酸 82.4 mgに無水酢酸 5 mlを加え、２時間加熱還流した。反応液から過剰の無水酢酸を留去し、標記の酸無水物 73.1 mgを得た。

【００４５】［工程５-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(3-イソプロピルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 183 mgを DMF 3.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程５-１で得た酸無水物化合物、トリエチルアミン 56 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液で３回、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 81.3 mgを得た。
TLC : Rf 0.84 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2) FAB-MASS : [M＋H]$^+$ 508

【００４６】

【実施例６】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(3-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程６-１］ 2-シクロペンチリデニルコハク酸無水物

公知の方法(Journal of Pharmaceutical Science, 72, 83 (1983) を参照)にしたがい合成した2-シクロペンチリデニルコハク酸 204 mgをジクロロメタン-ジエチルエーテル（１：１） 5.0 ｍｌ に溶解した溶液に、ＤＣＣ 244 mgを加え、室温で３時間撹拌した。反応液を濾過した後、濾液より溶媒を留去して、標記酸無水物を得た。

【００４７】［工程６-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(3-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 392 mgを DMF 6.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程６-１で得た酸無水物、トリエチルアミン 180 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 20 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 474 mgを得た。
TLC : Rf 0.32 (クロロホルム：メタノール＝10：1)
FAB-MASS : [M＋H]$^+$ 520

【００４８】

【実施例７】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(2-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

［工程７-１］ 3-シクロペンチリデニルコハク酸 p-メトキシベンジル

実施例６の工程６-１で得た酸無水物 448 mgをジクロロメタン-ジエチルエーテル（１：１） 10 ｍｌ に溶解した溶液に、アニスアルコール 327 μl、トリエチルアミン 367 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン 15 ｍｌ に再溶解し、このジクロロメタン溶液を5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記モノエステル化合物 772mgを得た。
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム：メタノール＝20：1)

【００４９】［工程７-２］ (R)-3-［(2S,3S)-3-(3-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)-2-シクロペンチリデニルプロパノイル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 235 mgをDMF 3.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程７-１で得たモノエステル化合物 207 mg、トリエチルアミン 90 μl、ＥＤＣ 136 mg、HOBt 109 mg

25

を加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 318 mgを得た。

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム：メタノール＝20：1)

【００５０】 [工程７－３] (R)-3-[(2S,3S)-3-(2-シクロペンチリデニルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

工程７－２で得た化合物 150 mgにアニソール 51 μl、トリフルオロ酢酸 2 mlを加え、氷冷下１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル 3.0 ｍｌ に再溶解し、トリエチルアミンを加えてpH 8～9に調整した。その後、水 3.0 ｍｌ にて抽出した。分取した水層に１規定塩酸を加え、pH 3に調整した後、酢酸エチル 3.0 ｍｌ を加え抽出した。有機層（酢酸エチル層）を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物121 mgを得た。

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム：メタノール＝20：1)

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 520

【００５１】

【実施例８】

(R)-3-[(2S,3S)-3-(3-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

[工程８－１] 2-シクロペンチルコハク酸無水物

公知の方法(J. Amer. Chem. Soc., 71, 3618 (1949) などを参照)に従い合成した2-シクロペンチルコハク酸 96 mgをジクロロメタン 5.0 ｍｌ- DMF 3滴 に溶解した溶液に、ＤＣＣ 106 mgを加え、室温で３時間撹拌した。反応液を濾過した後、濾液より溶媒を留去して、標記酸無水物を得た。

【００５２】 [工程８－２] (R)-3-[(2S,3S)-3-(3-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 156 mgを DMF 3.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程８－１で得た酸無水物、トリエチルアミン 60 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 15 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物 202 mgを得た。得られた化合物は、二種類の立体異性体の混合物であり、逆相HPLCで各異性体を分離し、それぞれ分取した。なお、下記する保持時間 25.2 min の異性体を、3-シクロペンチルスクシニル-AHPBA-Thz-NH-tBu (前ピーク異性体)、保持時間 26.2 min の異性体を、同（後ピーク異性体）と区別する。

26

HPLC条件

カラム： YMC AM302 カラム, φ4.6 × 150 mm

溶離液： 0.1 % CF_3COOH - CH_3CL

溶離条件： 20 % - 80 % 勾配 ; 30 min

流速： 0.7 ml/min

保持時間： 25.2 min, 26.2 min

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 534

【００５３】

【実施例９】

(R)-3-[(2S,3S)-3-(2-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

[工程９－１] 3-シクロペンチルコハク酸 p-メトキシベンジル

実施例８の工程８－１で得た酸無水物 496 mgをジクロロメタン 10 ｍｌ に溶解した溶液に、アニスアルコール 288 μl、トリエチルアミン 323 μlを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 20ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記モノエステル化合物 300 mgを得た。

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム：メタノール＝20：1)

【００５４】 [工程９－２] (R)-3-[(2S,3S)-3-(3-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)-2-シクロペンチルプロパノイル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 298 mgを DMF 5.0 ｍｌ に懸濁した液に、工程９－１で得たモノエステル化合物 300 mg、トリエチルアミン 114 μl、ＥＤＣ 188 mg、HOBt 150 mgを加え、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 20 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 277 mgを得た。

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム：メタノール＝20：1)

【００５５】 [工程９－３] (R)-3-[(2S,3S)-3-(2-シクロペンチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

工程９－２で得た化合物 200 mgにアニソール 66 μl、トリフルオロ酢酸 2 mlを加え、氷冷下１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 2.0 ｍｌ に再溶解し、トリエチルアミンを加えてpH 8～9に調整した後、水4.0 ｍｌ にて抽出した。分取した水層に１規定塩酸を加えpH 3に調整した後、酢酸エチル 2.0 ｍｌ を加え抽出した。有機層（酢酸エチル層）を

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し標記化合物 89 mgを得た。得られた化合物は、二種類の立体異性体の混合物であり、逆相HPLCで各異性体を分離し、それぞれ分取した。なお、下記する保持時間 24.8 min の異性体を、2-シクロペンチルスクシニル-AHPBA-Thz-NH-tBu（前ピーク異性体）、保持時間 27.2 min の異性体を、同（後ピーク異性体）と区別する。

HPLC条件

カラム： YMC AM302 カラム, φ4.6 × 150 mm

溶離液： 0.1 % CF_3COOH - CH_3CL

溶離条件： 20 % - 80 % 勾配 ; 30 min

流速： 0.7 ml/min

保持時間： 24.8 min, 27.2 min

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 534

【００５６】

【実施例１０】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 392 mgを DMF 7.0 ｍｌ に懸濁した液に、3、3-ジメチルグルタル酸無水物 154.2 mg、トリエチルアミン 149 μlを加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチル 30 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を１規定塩酸、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 286 mgを得た。

TLC : Rf 0.52 （クロロホルム：メタノール：水＝8：3：1 下層）

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 508

【００５７】

【実施例１１】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(4,4-ジメチルグルタリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Thz-NH-tBu 365 mgを DMF 7.0 ｍｌ に懸濁した液に、2、2-ジメチルグルタル酸無水物 142 mg、ピリジン 200 μlを加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 30 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 450 mgを得た。

TLC : Rf 0.70 （クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2）

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 508

【００５８】

【実施例１２】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(3,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Dmt-NH-tBu 216 mg の DMF 5.0 ｍｌ に懸濁した液に、実施例１の工程１－１で得た 2,2-ジメチルコハク酸無水物 64 mg、ピリジン 200 μl を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液で３回、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 267 mgを得た。

TLC : Rf 0.71 （クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2）

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 522

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.85 (s ; 3H dimethylsuccinyl-CH_3), 0.95 (s; 3H dimethylsuccinyl-CH_3), 1.27 (s ; 9H -NH-tBu), 1.40 (s ; 3H Dmt-5-CH_3), 1.49 (s ; 3H Dmt-5-CH_3), 2.28 (q ; 2H dimethylsuccinyl-CH_2), 2.62 (t; 2H AHPBA-CH_2), 4.10 (bs ; 1H AHPBA-3), 4.41 (s ; 1H AHPBA-2), 4.51 (s; 1H Dmt-4), 4.85 (d ; 1H Dmt-2), 5.07 (d ; 1H Dmt-2), 7.19 (m ; 3H AHPBA-m,p-(Ph)), 7.33 (d ; 2H AHPBA-o-(Ph)), 7.66 (s ; 1H -NH-tBu), 8.03 (d; 1H AHPBA-NH), 11.7 (bs ; dimethylsuccinyl-COOH)

【００５９】

【実施例１３】

(R)-3-［(2S,3S)-3-(2,3-ジメチルスクシニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル］-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド

H-AHPBA-Dmt-NH-tBu 216 mg を DMF 4.0 ｍｌ に懸濁した液に、実施例４の工程４－１で得た 2,3-ジメチルコハク酸無水物 64 mg、ピリジン 200 μl を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル 20 ｍｌ に再溶解し、この酢酸エチル溶液を 10 % クエン酸水溶液で３回、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標記化合物 112 mg を得た。

TLC : Rf 0.70 （クロロホルム：メタノール：酢酸＝50：10：2）

FAB-MASS : $[M+H]^+$ 522

【００６０】本発明のペプチド様化合物が、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性に優れ、細胞毒性が低いなど医薬用途に適する特性を有することを検証するため、以下の試験を実施した。

【００６１】〔試験例１〕 ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性

本発明のペプチド様化合物のＨＩＶプロテアーゼ阻害活性は、既に、文献に報告される試験方法(木曽 良明、有機合成化学協会誌 第52巻、403-412 (1994)、特開平５－１７０７２２号公報 などを参照)に従い、実施例１～１２の化合物を評価した。なお、比較例として、比較例１の化合物（マレイル-AHPBA-Thz-NH-tBu）を、又参考例として、参考例１の化合物（スクシニル-AHPBA-Pro-NH-

29

tBu）、参考例２の化合物（スクシニル-AHPBA-Thz-NH-tBu）を用いて、同様の試験を実施した。

【００６２】試験方法

天然のＨＩＶプロテアーゼに換え、既に文献（Science 230, 949 (1985) を参照）に報告されているＨＩＶプロテアーゼ天然配列の有する、大腸菌で発現させた組換ＨＩＶプロテアーゼ(Bichemistry, 250 (9), 264 (1990) を参照）を用いて、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を評価した(特開平５-１７０７２２号公報などを参照)。また、該組換ＨＩＶプロテアーゼに対して、基質として、合成ノナペプチド基質(Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Val-Val-NH_2・トリフルオロ酢酸塩)を用いて、プロテアーゼ活性を測定した。終濃度 100 mM のMES 緩衝液(pH5.5)、 40 mM の該基質、9.2 μｇの該組換ＨＩＶプロテアーゼ、及び種々の濃度の被験化合物（例えば、予め DMSO などに溶解する）を含む 15 μl の反応液とする。この反応は、該組換ＨＩＶプロテアーゼを反応液に最後に添加し開始し、37 ℃、60 分間反応させ、その後、15 μl アセトニトリルの添加により、反応を停止する。該基質の-Tyr…Pro-間の切断で生成するペプチド断片は、逆相ＨＰＬＣ内部標準法により定量する。被験

30

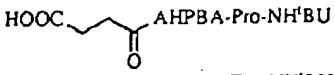
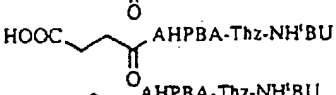
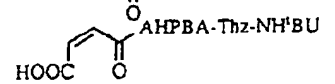
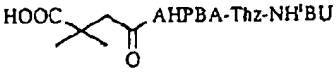
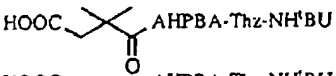
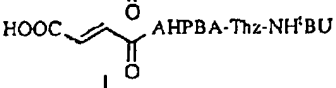
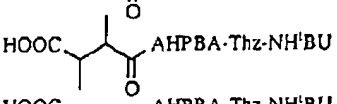
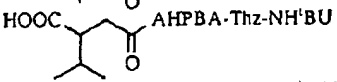
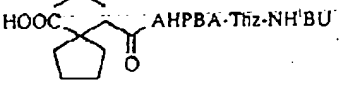
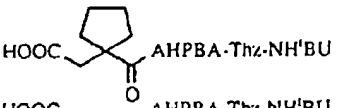
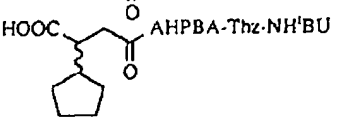
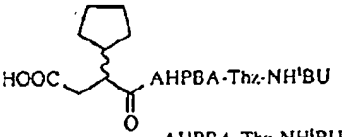
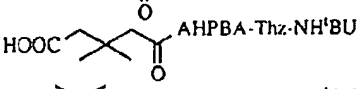
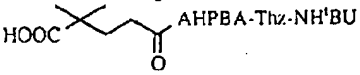
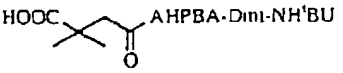
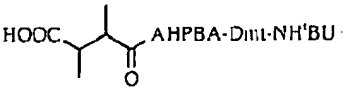
化合物の濃度を零とするとき、プロテアーゼ活性を１００％、ペプチド断片が測定されないとき、残存する活性を０％とし、定量されるペプチド断片の濃度より、残存活性を算定する。なお、残存活性０％の時、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性の指標、阻害率を１００％とし、阻害率は、該百分率表記する残存活性を１００％から減ずる値により定義する。

【００６３】上記する方法で評価した、本発明のペプチド様化合物のＨＩＶプロテアーゼ阻害活性の評価結果の一例を表１に示す。なお、比較例１の化合物、並びに参考例１～２の化合物についての試験結果も併せて表１に示す。これら本発明のペプチド様化合物は、何れも高いＨＩＶプロテアーゼ阻害活性を示すことがわかる。また、参考例１～２の化合物と較べて、そのＨＩＶプロテアーゼ阻害活性は遜色がないと判断される。一方、比較例１の化合物では、ＨＩＶプロテアーゼ阻害活性は、この濃度範囲では見られていない。なお、表１に示す被験化合物濃度は、反応液中の終濃度を表わす。

【００６４】

【表１】

31　　32

被験化合物	構造式		残存活性(%) 濃度 [5μM]	[50nM]
参考例1の化合物			60.7	
参考例2の化合物			26.3	
比較例1の化合物			100.0	
実施例1の化合物			7.0	80.3
実施例2の化合物			38.7	
実施例3の化合物			25.1	
実施例4の化合物			3.5	68.1
実施例5の化合物			81.6	91.9
実施例6の化合物			58.6	
実施例7の化合物			51.9	
実施例8の化合物		(前ピーク異性体) (後ピーク異性体)	77.0 76.8	
実施例9の化合物		(前ピーク異性体) (後ピーク異性体)	41.9 16.5	91.9
実施例10の化合物			49.9	
実施例11の化合物			45.0	
実施例12の化合物			0.8	23.7
実施例13の化合物			0.5	22.5

【００６５】〔試験例２〕　抗ＨＩＶ活性

本発明のペプチド様化合物の抗ＨＩＶ活性を、下記の方法により評価した。即ち、Ｔ細胞リンパ球に感染するＨＩＶウイルスのウイルス粒子生成を阻害する効果を、該ＨＩＶウイルス感染に伴う、Ｔ細胞リンパ球の死滅を防止する能力により評価した。

【００６６】試験方法

既に、文献に報告される試験方法(H. Nakasima et al., Antimicrob. AgentsChemother. 36, 1249-1255 (1992) などを参照)に従い、抗ＨＩＶ活性を評価した。対象とするＴ細胞リンパ球として MT-4 細胞を用い、またＨＩＶウイルスとして、ＨＩＶ１型ウイルスである HTLV-IIIB ウイルスを用いた。なお、該 HTLV-IIIB ウイルスは、感染価 13 × 10^4 PFU/ml を用いて、感染直後のＨＩＶ感染MT-4 細胞、所定の細胞数(2.5×10^4/well, MOI:0.01)を、９６穴マイクロタイタープレートに蒔き、完全培養液と被験化合物の所定濃度を加え、３７℃、５％CO_2を含む加湿雰囲気で培養する。５日間の培養後、生存する細胞数を、ＭＴＴ法 (R. Pauwels et al., J. Virol. Methods 20, 309-321 (1988) などを参照)により測定し、その測定値を$(OD_T)_{HIV}$と示す。同時に、ＨＩＶ非感染の MT-4 細胞、並びにＨＩＶ感染 MT-4 細

33

胞を、それぞれ被験化合物の濃度を零として、同様に培養した後、生存する細胞数を測定し、その測定値を$(OD_C)_{MOCK}$、$(OD_C)_{HIV}$とそれぞれ示す。これらの測定値$(OD_T)_{HIV}$、$(OD_C)_{MOCK}$、$(OD_C)_{HIV}$より、該ＨＩＶウイルス感染に伴う、Ｔ細胞リンパ球の死滅を防止する阻害率を、下記の式で算定する。

【数１】

$$[(OD_T)_{HIV}-(OD_C)_{HIV}]\ /\ [(OD_C)_{MOCK}-(OD_C)_{HIV}]$$

【００６７】算定された阻害率が５０％となる被験化合物の添加濃度、EC_{50}により、抗ＨＩＶ活性を評価した。抗ＨＩＶ活性EC_{50}の評価結果の一例を表２に示す。これら本発明のペプチド様化合物は、抗ＨＩＶ活性＊

34

＊を有することがわかる。即ち、Ｔ細胞リンパ球に吸収され、該細胞内におけるＨＩＶウイルス粒子生成を阻害する作用により、 MT-4 細胞に対する新たなＨＩＶ感染を抑制することがわかる。なお、対照例として、ＨＩＶウイルスの逆転写阻害によりＨＩＶ感染を抑制するｄｄＩ（ジデオキシイノシン）を用い、同様の試験を実施した結果も、表２に併せて示す。本発明のペプチド様化合物は、抗ＨＩＶ活性においてｄｄＩと同じ程度と評価される。

【００６８】

【表２】

被験化合物	抗ＨＩＶ活性 EC_{50}（μｇ/ｍｌ）
実施例１２の化合物	２７．３
実施例１３の化合物	１１７．３
（対照例）	
ｄｄＩ	３２．３

【００６９】〔試験例３〕　細胞毒性

本発明のペプチド様化合物の細胞毒性を、下記の方法により評価した。

【００７０】試験方法

対象とする生細胞として、成人Ｔ細胞白血病ウイルス、HTLV-1 ウイルスを感染させたT4細胞(MT-4: mock-infected T4 cell)を用いる。９６穴マイクロタイタープレートに、該 MT-4 細胞を所定の細胞数(2.5×10^4/well)蒔き、完全培養液と被験化合物の所定濃度を加え、３７℃、５％CO_2を含む加湿雰囲気で培養する。５日間の培養後、生存する細胞数を、ＭＴＴ法 (R. Pauwels et al., J. Virol. Methods 20, 309-321 (1988) などを参照）により測定する。被験化合物の濃度を零とする参照群における生存する細胞数を１００％として、それぞれ生存率を算定する。細胞毒性は、生存率を５０％に減少させる被験化合物の濃度CC_{50}により評価した。なお、被験化合物の濃度は、該培養液中での終濃度を表わす。

【００７１】上記する細胞毒性CC_{50}の評価結果の一例※を表３に示す。同時に、対照例として、(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格を有するトリペプチド誘導体 ＫＮＩ-２７２ 〔5-Isoquinoline-O-CH_2-CO-(CH_3S-L-Ala)-AHPBA-Thz-NH-tBu : (R)-3-[(2S,3S)-3-(N-(イソキノリン-5-イルオキシ)アセチル-メチルチオ-L-アラニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル] -1,3-チアゾリジン-4-N'-t-ブチルカルボキサミド〕、ＡＺＴ（アジドチミジン）を用いて、同様の試験を実施した結果も、表３に併せて示す。これら本発明のペプチド様化合物は、ＫＮＩ-２７２、或いはＡＺＴと比較し、細胞毒性が低いことが分かる。なお、本試験では、本発明のペプチド様化合物については、濃度 1000μｇ/ｍｌを超える範囲の評価は行っておらず、濃度 1000 μｇ/ｍｌにおいて、算定された生存率が６０％以上の場合、表３ではCC_{50}は、＞ 1000 μｇ/ｍｌと記載した。

【００７２】

【表３】

被験化合物	細胞毒性 CC_{50}（μｇ/ｍｌ）
実施例１の化合物	＞ １０００
実施例４の化合物	８８５
実施例１２の化合物	７３２
実施例１３の化合物	８３６
（対照例）	
ＫＮＩ-２７２	１０４
ＡＺＴ	２１８

【００７３】〔製剤例〕上記する本発明のペプチド様化合物は、以下に記する処方に従い、カプセル剤などに製剤し、経口投与に供することができる。例えば、実施例１２の化合物を有効成分とする製剤は、表４に示す組成で、微粉末の乳糖、ステアリン酸マグネシウムと混合し、ゼラチンカプセル内に封じて、カプセル剤とすることができる。なお、一錠当たりの該ペプチド様化合物量は、投与方法、時間間隔に応じて、適宜選択することが

35　　36

できる。

【0074】

＊【表4】

＊

カプセル剤中の組成		
実施例12の化合物	20.0	% (wt./wt.)
乳糖	79.5	% (wt./wt.)
ステアリン酸マグネシウム	0.5	% (wt./wt.)

【0075】〔試験例4〕　体内代謝特性

なお、本発明のペプチド様化合物の代謝特性を、ラットを被験動物に用いて評価した。評価した投与法は、被験化合物の所要量を懸濁した液を被験動物の腹腔内投与する例、並びに、被験化合物の所要量を溶解する注射液を静注する例である。投与後、被験動物より血液を採取し、血漿中に残余する被験化合物の濃度を分析した。評価結果の一例として、実施例1の化合物、並びに実施例12の化合物について、投与後の血漿中濃度変化を図1に対比して示す。なお、被験化合物の用量は、十二指腸※内投与時 20 mg/kg 、静注時 10 mg/kg とした。また、体内代謝特性を表わす指標、AUC（血漿中薬物濃度曲線下面積）、MRT（平均滞留時間）、t1/2(λ)（最終相半減期）、並びに、十二指腸内投与の吸収特性を表わす指標、F（生体利用度）を算定した結果の一例を表5に示す。対照例として、トリペプチド誘導体KNI-272を静注した結果を、併せて示す。

【0076】

【表5】

被験化合物	投与量 (mg/kg)	AUC (mg/ml·h)	MRT (min)	t1/2(λ) (min)	F (%)
実施例1の化合物					
静注	10.0	291	30.2	47.5	
十二指腸内投与	20.0	326			56.0
実施例13の化合物					
静注	10.0	319	33.0	28.0	
十二指腸内投与	20.0	500			73.3
(対照例)					
KNI-272					
静注	10.0	224	23.2	25.6	

【0077】これらの結果より、本発明のペプチド様化合物は、対照例の化合物であるKNI-272と比較し、生体内安定性に一層優れ、より長時間にわたり血漿中濃度を高く維持することが可能であることがわかる。

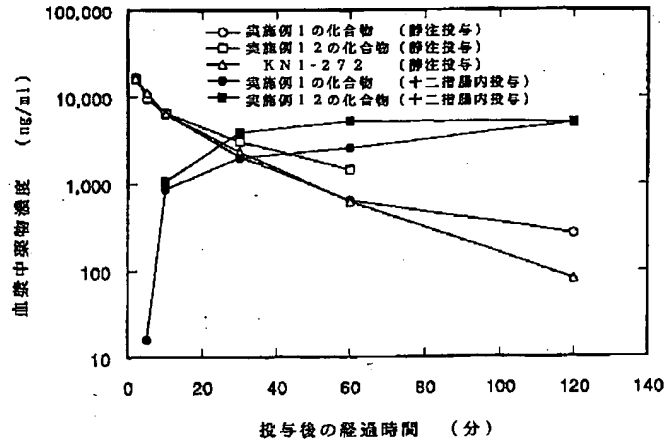
【0078】

【発明の効果】本発明のペプチド様化合物は、特異的で高いHIVプロテアーゼ阻害活性に加えて、HIVプロテアーゼ阻害活性に不可欠なジペプチド様骨格部分とカルボキシル基の置換するアシル基が直接に結合してなる構造をとるので、高親水性の該カルボキシル基により、水に対する溶解性に優れる。更には、該ジペプチド様骨格部分とアミド結合により連結される該アシル基の炭化水素基の構造が、疎水性と親水性の適正なバランスを達成するので、消化管で吸収されやすく、バイオアベイラビリティーを高める利点を生む。従って、経口投与による抗エイズ薬としての臨床応用に適した際、所望の薬効を生むべく、有効成分である当該ペプチド様化合物の所望血中濃度を得るに要する経口投与量を大幅に減らすことができる利点をもたらす。一方、本発明のペプチド様化合物は、分子量が小さく、しかも天然型のペプチド結合を持たないペプチドミミックであるので、生体内安定性に一層優れたものとなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】　実施例1の化合物、並びに実施例12の化合物を十二指腸内投与(i.d.)又は静注投与(i.v.)した際の投与後の血漿中濃度変化を、対比して図示する。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	庁内整理番号	ＦＩ	技術表示箇所
Ｃ０７Ｄ 211/60			Ｃ０７Ｄ 211/60	
223/06			223/06	
277/06			277/06	

(72)発明者　諸橋　直子
埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号　株式会社ジャパンエナジー内

(72)発明者　深澤　富長
埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号　株式会社ジャパンエナジー内